

Анти-VEGF терапия пролиферативной диабетической ретинопатии: от исследований к реальной клинической практике

Э.А. Абдулаева¹, Э.Л. Минхузина^{1,2}, А.Н. Кусков²

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

²ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из серьезных микрососудистых осложнений сахарного диабета. По мере развития заболевания тяжёлая непролиферативная ДР с 50-процентной вероятностью в течение 1 года прогрессирует до пролиферативной ДР (ПДР). Изменение многих метаболических каскадов, продукция провоспалительных цитокинов и факторов роста вовлечены в патогенез ДР, отмечаются усиленный ликедеж в результате нарушения гематоретинального барьера и патологическая неоваскуляризация, свидетельствующая об усилении тяжести ДР. Появление анти-VEGF агентов изменило парадигму терапии неоваскуляризации — они воздействуют на основную патофизиологическую мишень в развитии ДР. В настоящее время продолжается активное изучение роли ингибиторов VEGF в лечении ПДР. В статье представлен краткий обзор основных исследований применения ранибизумаба у пациентов с ПДР, а также описаны два клинических наблюдения лечения ПДР с помощью интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб, выполнявшихся согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, в течение 1 года. Данные нескольких клинических исследований доказали, что анти-VEGF терапия является как минимум альтернативой панретинальной лазерной коагуляции при терапии ПДР. Наши клинические наблюдения подтвердили целесообразность терапии ранибизумабом в реальной клинической практике.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, сосудистый эндотелиальный фактор роста, анти-VEGF.

Для цитирования: Абдулаева Э.А., Минхузина Э.Л., Кусков А.Н. Анти-VEGF терапия пролиферативной диабетической ретинопатии: от исследований к реальной клинической практике. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):97–103. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-97-103.

Anti-VEGF therapy for proliferative diabetic retinopathy: translating research evidence into clinical practice

E.A. Abdulaeva¹, E.L. Minkhuzina^{1,2}, A.N. Kuskov²

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²Prof. E.V. Adamyuk Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes. As diabetes progresses, about 50% of patients with severe non-proliferative DR will develop proliferative DR (PDR) within one year. DR pathogenesis is mediated by alterations in many metabolic cascades, production of pro-inflammatory cytokines and growth factors, increased vascular leakage resulting from the loss of blood-retinal barrier integrity, and pathological neovascularization (which indicates increasing severity of DR). The introduction of anti-VEGF therapy has changed treatment paradigm for neovascularization as anti-VEGF agents target major pathophysiological mechanism of DR. Intensive studies on anti-VEGF therapy for PDR are now underway. This paper briefly reviews core studies on ranibizumab use in PDR and describes two case reports of PDR treatment with intravitreal injections of ranibizumab performed during one year according to prescribing information. Several clinical studies have demonstrated that anti-VEGF therapy is at least an alternative to panretinal photocoagulation in PDR. Our clinical observations confirm that ranibizumab is useful in routine clinical practice.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular edema, vascular endothelial growth factor, anti-VEGF.

For citation: Abdulaeva E.A., Minkhuzina E.L., Kuskov A.N. Anti-VEGF therapy for proliferative diabetic retinopathy: translating research evidence into clinical practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):97–103. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-97-103.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из серьезных микрососудистых осложнений сахарного диабета.

На долю ДР, по данным ВОЗ, приходится до 2,6% случаев глобальной слепоты [1]. Согласно расчетным данным, основанным на анализе российского Регистра пациентов

с СД, в нашей стране насчитывается около 61 тыс. пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР), из них около 12 тыс. пациентов — с ПДР без диабетического макулярного отека (ДМО) [2].

Общепринятой является одобренная ВОЗ классификация ДР, предложенная в 1991 г. E. Kohner и M. Porta, согласно которой выделяют непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную стадии. В клинических исследованиях используется Международная клиническая шкала тяжести ДР — ICDRDSS (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale).

В патогенезе развития ДР пусковыми звеньями являются хроническая гипергликемия, гликирование белков, окисление глюкозы за счет активизации полиолового пути, активации протеинкиназы, повышение уровня свободных радикалов, нарушение микроциркуляции в сосудах сетчатки, эндотелиальная дисфункция, гипоксия, активизация провоспалительных цитокинов сетчатки с продукцией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к отеку и пролиферации [3].

Хроническая гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом, а также вариабельность уровня гликемии вызывает усиление оксидативного стресса, воспаление и изменение многих метаболических путей, включая продукцию полиолов и конечных продуктов усиленного гликозилирования, активацию протеинкиназы С и гексозаминового пути. Перечисленные пути, усиливая оксидативный стресс, могут им же активироваться. Оксидативный стресс приводит к повреждению митохондрий, которое в свою очередь усиливает оксидативный стресс [4].

Таким образом, изменение многих метаболических каскадов, продукция множества провоспалительных цитокинов и факторов роста вовлечены в патогенез ДР, манифестацией которой является модификация эндотелиальных клеток, усиленный ликедж в результате нарушения гематоретинального барьера и патологическая неоваскуляризация, свидетельствующая об усилении тяжести ДР. По мере развития заболевания тяжелая непролиферативная ДР с 50-процентной вероятностью в течение 1 года прогрессирует до ПДР в связи с аномальным ростом сосудов, опосредованным в основном VEGF, в результате усиления гипоксии, окислительного стресса и воспаления [5]. ДМО является одним из основных осложнений ДР и может быть диагностирован на любой стадии прогрессии заболевания, однако при более тяжелых стадиях ДР вероятность отека выше [6].

Традиционно в лечении ПДР широко применяется панретиальная лазерная коагуляция (ПРЛК), которая не обеспечивает выраженного долгосрочного улучшения остроты зрения (ОЗ) и нередко приводит к нежелательному влиянию на функциональные исходы: сужению полей зрения, ухудшению ночного зрения и контрастной чувствительности [7].

Появление анти-VEGF агентов изменило парадигму терапии неоваскуляризации — они воздействуют на основную патофизиологическую мишень в развитии ДР.

В конце 2019 г. в РФ было зарегистрировано новое показание для применения ранибизумаба — лечение ПДР [8].

В настоящее время продолжается активное изучение роли ингибиторов VEGF в лечении ПДР [9]. В статье представлен обзор клинических исследований ранибизумаба у пациентов с диабетическими поражениями сетчатки, которые, как правило, имеют сопутствующие заболевания.

Краткий обзор основных клинических исследований ПДР

Общеизвестно, что исходные характеристики пациентов существенно влияют на развитие ПДР. Влияние терапии ранибизумабом на степень тяжести ДР в зависимости от исходных характеристик пациентов, связанных с развитием ПДР, изучалось при анализе многоцентровых рандомизированных исследований III фазы *RIDE* и *RISE*. 759 пациентов с ДМО были рандомизированы в группы ежемесячных инъекций ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг и группу имитации инъекций. Пациенты группы плацебо могли получать ранибизумаб 0,5 мг в течение 3-го года («перекрестная» группа плацебо / 0,5 мг). Через 36 мес. ПДР развилась в 39,1% глаз в «перекрестной» группе по сравнению с 18,3% глаз в группе ранибизумаба 0,3 мг и в 17,1% глаз в группе ранибизумаба 0,5 мг ($p < 0,0001$). У пациентов, получавших ранибизумаб, потеря капилляров макулы была важным прогностическим фактором прогрессирования ретинопатии с развитием ПДР. Через 24 мес. в объединенной группе применения ранибизумаба (в дозах 0,3 и 0,5 мг) ПДР диагностировалась в 17,5% глаз с потерей капилляров макулы и в 7,5% глаз без потери капилляров макулы (отношение рисков (ОР) 2,42; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30, 4,49; $p = 0,0052$). Интересно отметить, что важным прогностическим фактором улучшения ОЗ при терапии ранибизумабом являлось наличие капиллярной перфузии макулы [10].

ПРЛК является широко используемым методом лечения пациентов с ПДР. В регистрационном проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы *Protocol S DRCR.net* проведено сравнение эффективности и безопасности ПРЛК и терапии ранибизумабом 0,5 мг у пациентов с ПДР (394 глаза). Динамика тяжести заболевания оценивалась по фотографиям глазного дна с использованием шкалы оценки тяжести ДР (DRSS) [11–13].

В исследование были включены взрослые пациенты с сахарным диабетом 1 или 2 типа и как минимум с 1 глазом, пораженным ПДР, с ОЗ ≥ 24 букв, без предшествующей ПРЛК. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу ПРЛК ($n = 203$ глаза) или ранибизумаба 0,5 мг ($n = 191$ глаз). Получены достоверные результаты у пациентов, получавших ранибизумаб, — улучшение средней ОЗ через 2 года от исходной на 2,8 буквы, а у пациентов, получавших ПРЛК, — всего на 0,2 буквы. При этом среднее различие между группами терапии составило +2,2 буквы (95% ДИ -0,5, 5,0; $p < 0,001$ для подтверждения неменьшей эффективности). При анализе площади под кривой (AUC) среднее различие по ОЗ за 2 года составило +4,2 буквы (95% ДИ +3,0, +5,4; $p < 0,001$).

Несмотря на возможности широкого применения ПРЛК в лечении пациентов с ПДР, необходимость в витрэктомии сохраняется. При этом в протоколе S в группе ранибизумаба частота витрэктомий через 2 года терапии была существенно ниже (4%, 8 из 160), чем в группе ПРЛК (15%, 30 из 168; $p < 0,001$). Через 5 лет наблюдения вероятность проведения витрэктомии также оставалась статистически значимо меньше в группе терапии ранибизумаба по сравнению с группой ПРЛК (ОР 0,5; 95% ДИ 0,3–0,8; $p = 0,008$) [11].

В исследовании *Protocol S DRCR.net* были представлены данные о прогностических факторах ухудшения ПДР у пациентов, которым проводили ПРЛК или инъекции ранибизумаба. В группе ПРЛК кумулятивная вероятность ухудшения ПДР в течение 2 лет составила 42%, а в группе применения ранибизумаба — 34% ($p = 0,063$). Было отмечено, что более тяжелая исходная ДР (по шкале ETDRS) была

ассоциирована с более высоким риском ухудшения ПДР, независимо от группы терапии [12].

При оценке успешности терапии ДР клинически значимым параметром для использования в качестве конечной точки является изменение ≥ 2 шага по шкале тяжести ретинопатии DRSS. Интересно отметить, что в исследовании Protocol S DRCR.net в группе ранибизумаба клинически значимое улучшение на ≥ 2 ступени по шкале DRSS отмечалось у пациентов как с исходно выявленным ДМО, так и без ДМО через 1 год (39,9% и 48,8% соответственно) и сохранялось через 5 лет наблюдения (58,5% и 37,8% соответственно). Кроме того, в группе ранибизумаба наблюдалась более низкая кумулятивная вероятность развития ДМО в глазах исходно без ДМО по сравнению с группой ПРЛК в течение 5 лет наблюдения (ОР 0,4; 95% ДИ 0,3–0,7; $p < 0,001$) [12, 13]. В случае сочетания у пациента ДМО и непролиферативной ДР высокого риска или наличия ПДР результаты исследования Protocol S явно показали преимущества монотерапии ранибизумабом, приводящей к улучшению максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и к регрессу ПДР [13].

В настоящее время в клинической практике часто используется комбинация ранибизумаба и ПРЛК. Интересно отметить, что в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании II/III фазы, проводившемся в 2 параллельных группах Figueira et al., продемонстрированы эффективность и безопасность применения ранибизумаба в сочетании с ПРЛК в сравнении с традиционной ПРЛК для лечения пациентов с ПДР [14]. В результате исследования отмечено, что доля пациентов, у которых наблюдался регресс общей неоваскуляризации через 12 мес. в группе терапии ранибизумабом в сочетании с ПРЛК, была статистически значимо выше (92,7%), чем в группе монотерапии ПРЛК (70,5%) ($p = 0,009$). Соответственно, отмечен больший регресс неоваскуляризации за пределами диска зрительного нерва в группе применения ранибизумаба в сочетании с ПРЛК у существенно большего числа пациентов, чем в группе монотерапии ПРЛК [15].

Представляем данные двух клинических наблюдений ведения пациентов с ПДР.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А., 67 лет, обратилась в клинику с жалобами на постепенное снижение зрения (оба глаза) в течение 1 года. Страдает сахарным диабетом 2 типа с 2018 г., получает инсулин длительного действия утром 7 ед. и вечером 16 ед. биоинсулина, гликлазид 30 мг утром, метформин 500 мг утром и вечером. HbA1c — 8,7%. Гипертоническая болезнь с 2019 г., принимает гипотензивные препараты амлодипин 5 мг, индапамид 2,5 мг, периндоприл 4 мг 1 р./сут утром.

Данные физикального исследования: индекс массы тела (ИМТ) — 29 кг/м². Артериальное давление (АД) — 156/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 85 уд./мин.

Офтальмологическое исследование: МКОЗ правого глаза (ОД) составила 0,2, левого глаза (ОС) — 0,2.

Передний отрезок и оптические среды не изменены. Картина глазного дна, данные флуоресцентной ангиографии (ФАГ) и спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) представлены на рисунках 1–3.

Центральная толщина сетчатки (ЦТС) ОД — 517 мкм, ОС — 566 мкм.

На основании анамнеза, данных офтальмоскопии, биомикроскопии, СОКТ и ФАГ был выставлен *клинический диагноз*: Непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек правого глаза. Проллиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек левого глаза.

Пациентке были выполнены 3 загрузочные инъекции ранибизумаба и 3 инъекции ранибизумаба с интервалом в 1 мес. в каждый глаз. Интервал между инъекциями в правый и левый глаз составил 1 нед. После 3 загрузочных инъекций ЦТС ОД уменьшилась с 517 до 215 мкм, ОС — с 566 до 200 мкм. После 6-й инъекции ранибизумаба ЦТС ОД составила 200 мкм, ОС — 190 мкм. После проведенной терапии МКОЗ увеличилась и составила: ОД — 0,6, ОС — 0,8.

После 3 загрузочных инъекций ранибизумаба в левый глаз наблюдался регресс ДМО, но сохранялись признаки умеренной ПДР, в результате чего анти-VEGF терапия была продолжена в количестве 3 ежемесячных инъекций до полного регресса признаков пролиферации и неоваскуляризации (рис. 2). Таким образом, наблюдался регресс степени тяжести ДР с клинически значимой динамикой по шкале DRSS на 3 шага: с 61-го уровня тяжести до 43-го.

В правом глазу после 3 загрузочных инъекций ранибизумаба отмечалось снижение ЦТС, но в связи с наличием отека в юкста- и экстрафовеолярной зоне сетчатки анти-VEGF терапия была продолжена в количестве 3 ежемесячных инъекций до полного регресса отека.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Б., 68 лет, обратился в клинику с жалобами на постепенное снижение центрального зрения в течение 2 лет. Наблюдается с диагнозом ПДР в течение 13 лет, проведена ПРЛК сетчатки обоих глаз в 2018 г. Страдает сахарным диабетом 2 типа с 2001 г., с 2007 г. принимает метформин 1000 мг 2 р./сут. HbA1c — 7,4%. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс 3, постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь. Генерализованный атеросклероз. Дислипидемия. Принимает варфарин 2,5 мг, спиронолактон 50 мг/сут, эналаприл 5 мг 2 р./сут.

Данные физикального обследования: ИМТ — 27 кг/м², АД — 152/84 мм рт. ст., ЧСС — 78 уд./мин. МКОЗ ОД — 0,4, ОС — 0,3.

ЦТС ОД — 313 мкм, ОС — 474 мкм.

Передний отрезок и оптические среды не изменены. Картина глазного дна, данные ФАГ и СОКТ представлены на рисунках 4–6.

Пациенту был выставлен *клинический диагноз*: Препролиферативная диабетическая ретинопатия правого глаза. Проллиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек левого глаза.

Лечение ранибизумабом пациента Б. начиналось с 3 загрузочных инъекций, после которых оценивалась активность заболевания, включая признаки пролиферации. После 3 инъекций отмечалось снижение ЦТС и незначительное повышение МКОЗ. Далее терапия осуществлялась персонализированно в режиме «лечение и продление», с учетом признаков активности заболевания: 4-я инъекция была проведена через 1,5 мес. после 3-й, далее интервалы между 4-й и 5-й инъекциями, а также между 5-й и 6-й составили 3 мес. В результате после 6 интравитреаль-

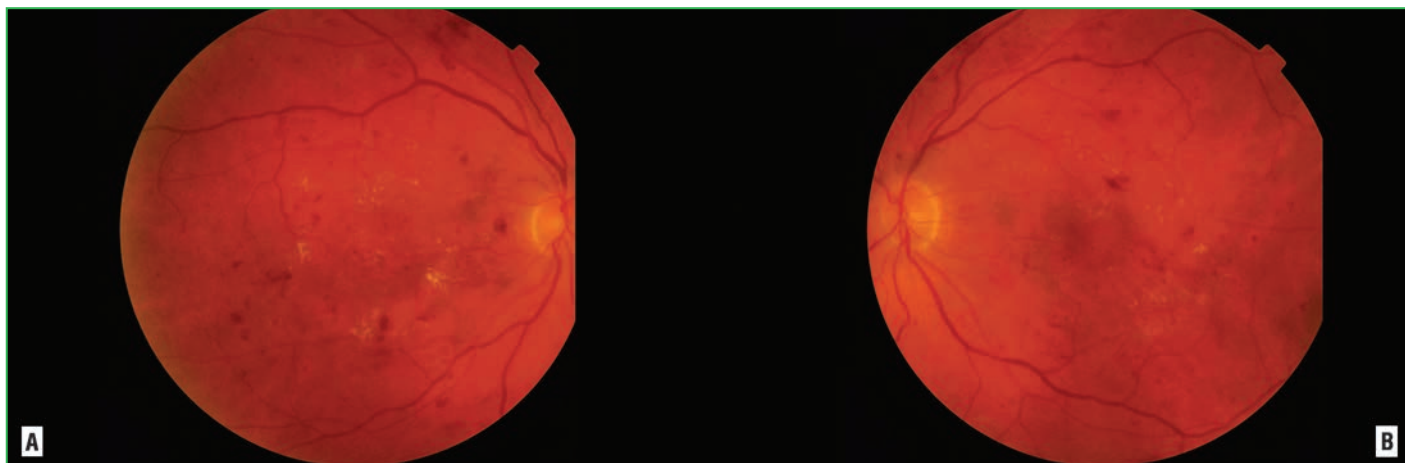


Рис. 1. Фото глазного дна пациентки А. с микроаневризмами, ретинальными гемorragиями, липидными экссудатами: А – правый глаз, В – левый глаз

Fig. 1. Fundus image showing microaneurysms, retinal hemorrhages, and hard exudates. A – right eye, B – left eye

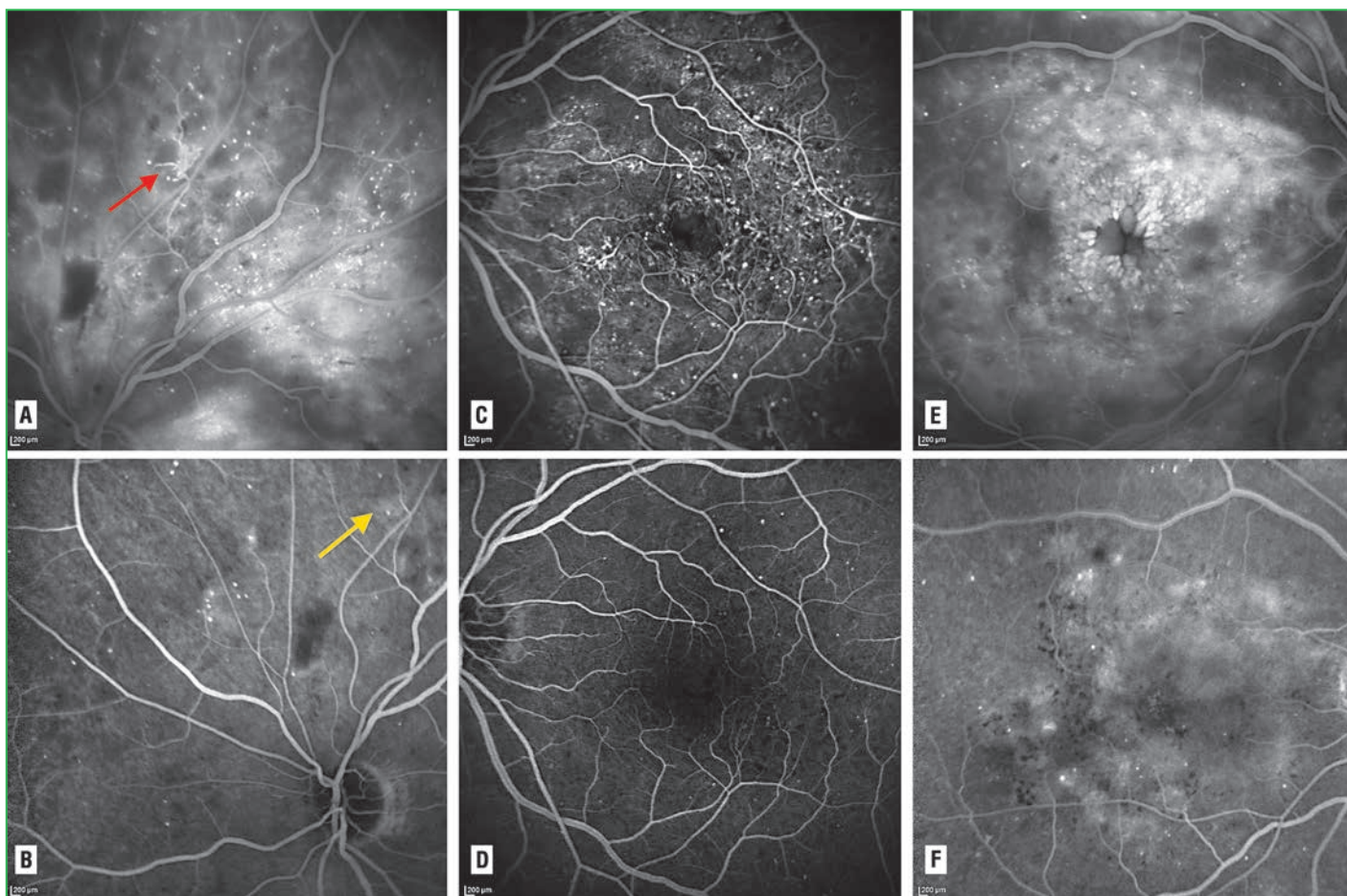


Рис. 2. Флюоресцентные ангиограммы пациентки А., поздняя венозная фаза до лечения и после 6 инъекций ранибизумаба в каждый глаз (3 загрузочные инъекции и 3 инъекции с интервалом в 1 мес.): А – OS зона верхних сосудистых аркад до лечения (неоваскуляризация, ликедж красителя, красная стрелка); В – OS зона верхних аркад после лечения (неоваскуляризации и ликеджа нет, желтая стрелка); С – OS макулярная зона до лечения (ликедж красителя, микроаневризмы, интравитреальные микроаномалии, кистовидный макулярный отек); D – OS макулярная зона после лечения (ликеджа нет, уменьшилось количество микроаневризм); E – OD макулярная зона до лечения (диффузный ликедж красителя, контрастирование ячеек кистовидного отека, гиперфлюоресценция микроаневризм); F – OD макулярная зона после лечения (уменьшение интенсивности и площади ликеджа)

Fig. 2. Fluorescein angiography (late venous phase) before and after 6 injections of ranibizumab into both eyes (3 loading injections and 3 injections at 1-month intervals): A – OS, superior arcades before the treatment (neovascularization and fluorescein leakage, red arrow); B – OS, superior arcades after the treatment (neither neovascularization nor fluorescein leakage, yellow arrow); C – OS, macular zone before the treatment (fluorescein leakage, microaneurysms, intraretinal microvascular abnormalities, cystoid macular edema); D – OS, macular zone after the treatment (no fluorescein leakage, reduced microaneurysms); E – OD, macular zone before the treatment (diffuse fluorescein leakage, cystoid macular edema, hyperfluorescent microaneurysms); F – OD, macular zone after the treatment (decrease in intensity and area of fluorescein leakage)

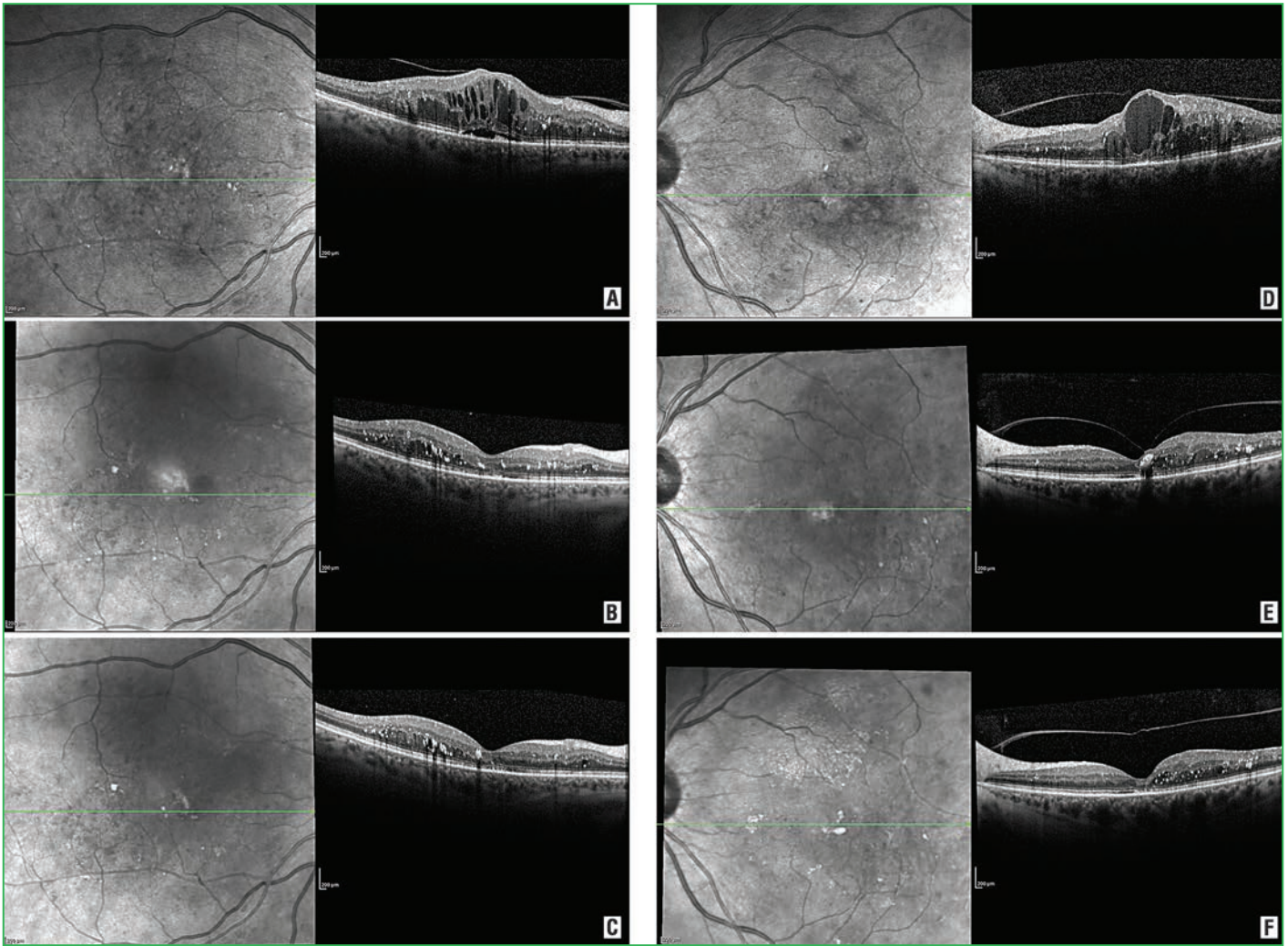


Рис. 3. Данные спектральной оптической когерентной томографии пациентки А. в динамике на фоне лечения ранибизумабом: А – ОД до лечения; В – ОД на фоне лечения (после 3 загрузочных инъекций); С – ОД после проведенной терапии (после 6 инъекций); D – ОС до лечения; E – ОС на фоне лечения (после 3 загрузочных инъекций); F – ОС после лечения (6 инъекций)

Fig. 3. Optical coherence tomography following ranibizumab treatment: A – OD, before the treatment; B – OD, after 3 loading injections; C – OD, after 6 injections; D – OS, before the treatment; E – OS, after 3 loading injections; F – OS, after 6 injections

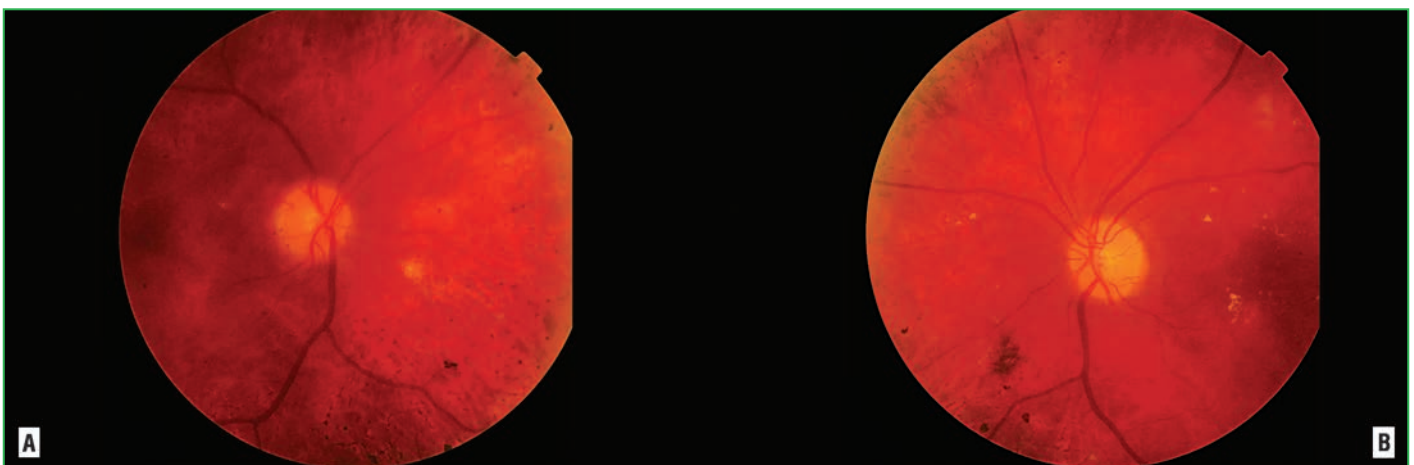


Рис. 4. Фотография глазного дна пациента Б.: А – правого глаза (микроаневризмы, лазерные аппликаты); В – левого глаза (микроаневризмы, ретинальные геморрагии, липидные экссудаты, лазерные аппликаты)

Fig. 4. Fundus image: A – right eye (microaneurysms, laser coagulates); B – left eye (microaneurysms, retinal hemorrhages, hard exudates, laser coagulates)

ных инъекций наблюдалось улучшение МКОЗ с 0,4 до 0,6 и снижение ЦТС с 474 до 378 мкм. При этом не отмечалось

признаков неоваскуляризации и пролиферации, что соответствовало регрессу степени тяжести ДР (рис. 4–6).

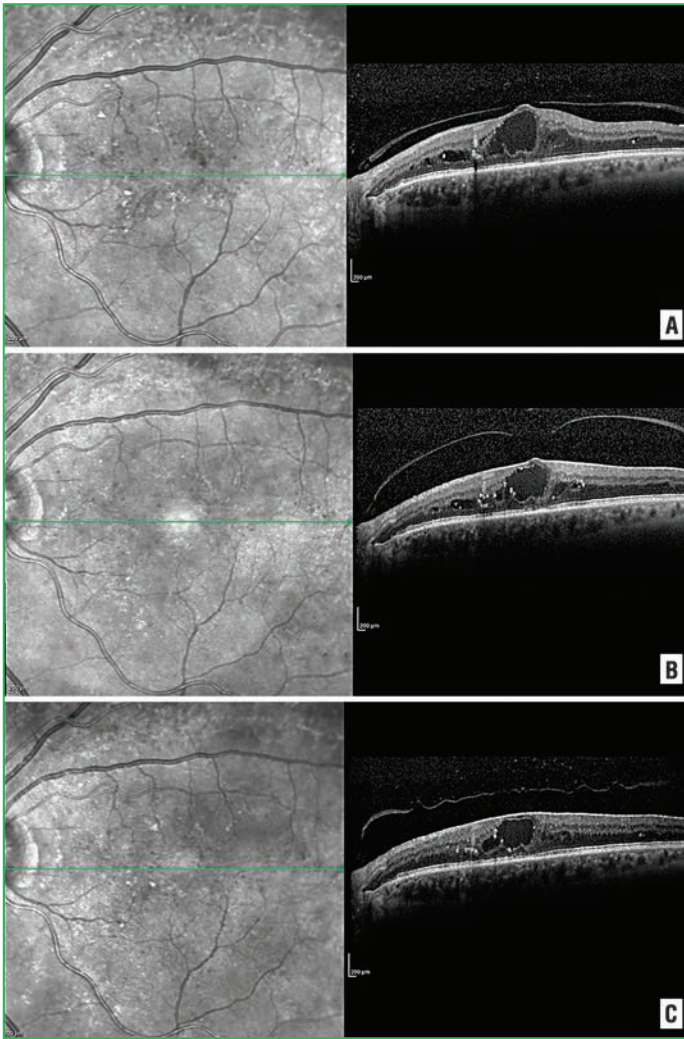


Рис. 5. Данные спектральной оптической когерентной томографии пациента Б. в динамике на фоне лечения ранибизумабом: А – ОС до лечения; В – ОС на фоне лечения (после 3 загрузочных инъекций); С – ОС после лечения (6 инъекций)

Fig. 5. Spectral optical coherence tomography following ranibizumab treatment: А – OS, before the treatment; В – OS, after 3 loading injections; С – OS, after 6 injections

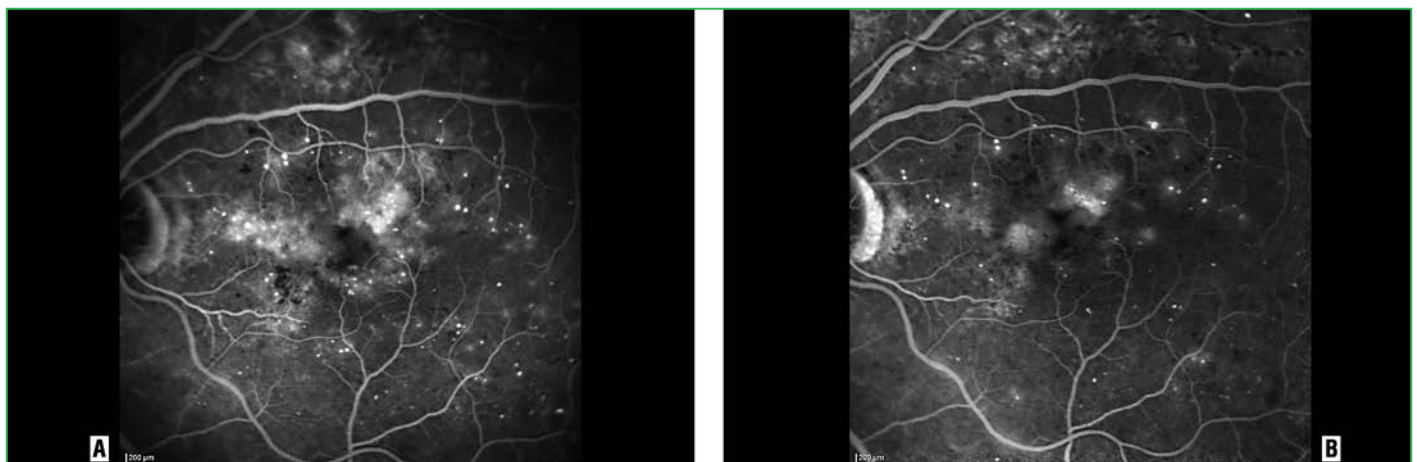


Рис. 6. Флюоресцентные ангиограммы, поздняя венозная фаза макулярной зоны левого глаза пациента Б. до и после лечения ранибизумабом: А – до лечения (ликедж красителя, микроаневризмы, интратретинальные микроаномалии); В – после лечения (ликедж и количество микроаневризм уменьшились)

Fig. 6. Fluorescein angiography (late venous phase) following ranibizumab treatment (left eye): А – before the treatment (fluorescein leakage, microaneurysms, intraretinal microvascular abnormalities); В – after the treatment (decrease in leakage and the number of microaneurysms)

Приведенные клинические примеры демонстрируют улучшение ОЗ, клинически значимый регресс неоваскуляризации, пролиферации и разрешение ДМО у пациентов с ПДР как в сочетании с ДМО, так и без ДМО, на фоне терапии ранибизумабом и наблюдения в течение 1 года.

Несмотря на проведенную ранее ПРЛК, прогрессирующие ДР сохранялись, отмечалось развитие ДМО и постепенное снижение зрения.

Таким образом, клинические примеры подтверждают результаты клинических исследований: терапия ранибизумабом приводит к регрессу степени тяжести ДР, макулярного отека, снижению неоваскуляризации, улучшению функциональных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные нескольких клинических исследований доказали, что анти-VEGF терапия является как минимум альтернативой ПРЛК при терапии ПДР. Несомненно, при ведении пациентов с ДР важно учитывать их исходные характеристики. Важным прогностическим фактором замедления прогрессирования ретинопатии с развитием ПДР является сохранение капиллярной перфузии макулы. Наши результаты подтвердили целесообразность терапии ранибизумабом при ПДР и с ДМО, и без ДМО в реальной клинической практике.

Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее клинических исследований, а также расширяют наши возможности в лечении пациентов с ПДР.

Литература/References

1. Bourne R.R.A., Stevens G.A., White R.A. et al. on behalf of the Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic review. *Lancet Global Health*. 2013;1(6):e339–349. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th edition (supplemented). M.; 2019 DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russ.).]

3. Bosma E.K., van Noorden C.J.F., Klaassen I., Schlingemann R.O. Diabetic Nephropathy. Springer; 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-93521-8_19.
4. Das A. Diabetic retinopathy: Battling the global epidemic. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57(15):6669–6682. DOI: 10.1167/iovs.16-21031.
5. Eshaq R.S., Aldalati A.M.Z., Alexander J.S., Harris N.R. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. Pathophysiology. 2017;24(4):229–241. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.
6. Gundogan F.C., Yolcu U., Akay F. et al. Diabetic Macular Edema. Pak J Med Sci. 2016;32(2):505–510. DOI: 10.12669/pjms.322.8496.
7. Heng L.Z., Comyn O., Peto T. et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. Diabetic Medicine. 2013;30(6):640–650. DOI: 10.1111/dme.12089.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис® ЛСР-004567/08. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbd&t=. Дата обращения 01.12.2019. [Instructions for the medical use of the drug Lucentis® LSR-004567/08. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbd&t=. Access date 01.12.2019 (in Russ.).]
9. Salam A., Mathew R., Sivaprasad S. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents. Acta Ophthalmologica. 2011;89(5):405–411. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02079.x.
10. Ip M.S., Domalpally A., Sun J.K., Ehrlich J.S. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. Ophthalmology. 2015;122(2):367–374. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.048.
11. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(20):2137–2146. DOI: 10.1001/jama.2015.15217.
12. Bressler S.B., Beaulieu W.T., Glassman A.R. et al. Factors Associated with Worsening Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes Treated with Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab. Ophthalmology. 2017;124(4):431–439. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.12.005.
13. Gross J.G., Glassman A.R., Liu D. et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA ophthalmology. 2018;136(10):1138–1148. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3255.
14. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4):185–222. DOI: 10.1159/000458539.
15. Figueira J., Silva R., Henriques J. et al. Ranibizumab for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy: An Exploratory Randomized Controlled Trial. Ophthalmologica. 2016;235(1):34–41. DOI: 10.1159/000442026.

Сведения об авторах:

¹Абдулаева Эльмира Абдулаевна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-3538-9354;

^{1,2}Минхузина Элина Ленаровна — ассистент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-9656-8722;

²Кусков Александр Николаевич — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-9482-737X.

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

²ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка». 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 14.

Контактная информация: Абдулаева Эльмира Абдулаевна, e-mail: abd@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.03.2020.

About the authors:

¹Elmira A. Abdulaeva — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-3538-9354;

^{1,2}Elina L. Minkhuzina — MD, ophthalmologist, Assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9656-8722;

²Aleksandr N. Kuskov — MD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-9482-737X.

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation.

²Prof. E.V. Adamyuk Republican Clinical Ophthalmological Hospital. 14, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation.

Contact information: Elmira A. Abdulaeva, e-mail: abd@inbox.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.03.2020.